

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

POUR LE

N°
296

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Albert BORDE

Né à Lourdes (Hautes - Pyrénées), le 7 avril 1897.

LA MÉDICATION HYPOPHYSAIRE
DANS LE DIABÈTE INSIPIDE

L'action oligurique des extraits de lobe postérieur d'hypophyse

Président : M. CARNOT, professeur.

TARBES
IMPRIMERIE LESBORDES

8 — rue Péré — 8

1925



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Albert BORDE

Né à Lourdes (Hautes-Pyrénées), le 7 avril 1897.

LA MÉDICATION HYPOPHYSAIRE
DANS LE DIABÈTE INSIPIDE



L'action oligurique des extraits de lobe postérieur d'hypophyse

Président : M. CARNOT, professeur.

TARBES

IMPRIMERIE LESBORDES

8 — rue Péré — 8

1925

I. — PROFESSEURS

Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNEO.
Physiologie.	Ch. RICHET.
Physique médicale.	N.
Chimie organique et chimie gén ^{le}	DESGREZ.
Bactériologie.	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique gén ^{le}	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECENE.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médica ^{le}	RICHAUD.
Thérapeutique.	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Hist ^{re} de la médecine et de la chir ^{ie} .	MENETRIER.
Pathologie expérim ^{le} et comparée	ROGER.
Clinique médicale.	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	WIDAL.
Clinique des maladies des enfants.	MARFAN.
	NOBECOURT.

Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clin. des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique.	GOSSET.
Clinique urologique.	TERRIEN.
Clinique d'accouchements.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologique.	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique médicale.	OMBREDANNE.
Cliniq. oto-rhino-laryngologique.	VAQUEZ.
Clin. thérapeutique chirurgicale.	SEBILEAU.
Clinique propédeutique.	DUVAL.
Sans chaire.	SERGENT.
	ROUVIERE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

ABRAMI.	Pathologie médicale.
ALGLAVE.	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN.	Pathologie médicale.
BASSET.	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN.	Pathologie médicale.
BINET.	Physiologie.
BLANCHETIERE.	Chimie biologique.
BRANCA.	Histologie.
BRULE.	Pathologie médicale.
BUSQUET.	Pharmacologie et matière méd ^{le} .
CADENAT.	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY.	Histologie.
CHIRAY.	Pathologie médicale.
CLERC.	Pathologie médicale.
DEBRE.	Hygiène.
I. de JONG.	Anatomie pathologique.
DUVOIR.	Médecine légale.
ECALLE.	Obstétrique.
FIESSINGER.	Pathologie médicale.
FOIX.	Pathologie médicale.
GARNIER.	Pathologie expérimentale.
HARVIER.	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER.	Urologie.
HOVELACQUE.	Anatomie.
JOYEUX.	Parasitologie.

LABBE (Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER.	Obstétrique.
LEMAITRE.	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE.	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE.	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU.	Pathologie chirurgicale.
METZGER.	Obstétrique.
MOCQUOT.	Pathologie chirurgicale.
MONDOR.	Pathologie chirurgicale.
MOURE.	Pathologie chirurgicale.
MULON.	Histologie.
PHILIBERT.	Bactériologie.
RIBIERRE.	Pathologie médicale.
RICHET Fils.	Physiologie.
N.	Anatomie.
STROHL.	Physique médicale.
SANON.	Pathologie médicale.
TIFFENEAU.	Pharmacologie et mat. médica ^{le} .
VAUDESCAL.	Obstétrique.
VERNE.	Histologie.
VILLARET.	Pathologie médicale.
WELTER.	Ophthalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS EN EXERCICE pour le service des examens.

N.	Physiologie.
GOUGEROT.	Pathologie médicale.
GUENIOT.	Obstétrique.

RETTERRER.	Histologie.
N.	Anatomie pathologique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE à titre permanent.

AUVRAY.	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.
LEREBoullet.	Clinique médicale infantile.
LERI.	Clinique médicale.
LOEPER.	Clinique médicale.

OMBREDANNE.	Clinique chirurgicale infantile.
PROUST.	Clinique chirurgicale.
RATHERY.	Clinique médicale.
SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.
N.	Clinique ophtalmologique.

V. — CHARGÉS DES COURS

MAUCLAIRE, agrégé.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents de travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
BREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education Physique.
LEDoux-LEBART.	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Faible témoignage de ma gratitude.

A MA FEMME BIEN-AIMÉE,

ET A MON PETIT EUGÈNE

Bien affectueusement.

A MA SŒUR ET MES FRÈRES

A MA BELLE-SŒUR,

A MES BEAUX-FRÈRES

A MES BEAUX-PARENTS

A MA CHÈRE TANTE

A MADAME VÉDÈRE

—

A MONSIEUR LHEZ

—

A MON AMI JEAN

INTRODUCTION

Nous avons eu récemment l'occasion d'observer un cas de diabète insipide traité par la médication hypophysaire et nous avons été frappé de l'action remarquable de cette thérapeutique sur la polyurie.

Des observations de ce genre abondent dans la littérature depuis qu'après Farini, Van del Velden et Romer, M. Lereboullet fit la première démonstration en France de l'activité du lobe postérieur en injection, mais ce qui nous a paru intéressant, c'est de reprendre, à l'occasion de notre observation clinique, l'étude de l'action oligurique de la rétropituitrine.

Si les récentes expérimentations de MM. Camus et Roussy semblent vouloir déposséder l'hypophyse de toute influence dans la pathogénie du diabète insipide, il n'en demeure pas moins troublant de constater que la médication hypophysaire s'avère généralement la seule efficace sur le trouble prédominant de ce syndrome, la polyurie.

La question actuelle est donc de savoir si la rétropituitrine agit en tant que produit de remplacement d'une sécrétion glandulaire déficiente, et par conséquent spécifiquement sur le diabète insipide, ou en vertu d'un pouvoir plus général d'ordre médicamenteux sur toutes les polyuries,

C'est ce que nous nous efforcerons de démontrer au cours de cette modeste étude.

Nous jugeons utile d'exposer d'abord brièvement l'état actuel de la pathogénie du diabète insipide, nous nous attacherons ensuite à démontrer l'action des extraits du lobe postérieur d'hypophyse sur diverses polyuries, nous exposerons enfin deux observations cliniques de diabète insipide traité par ces extraits; l'une de ces observations a été recueillie par nous dans le service de M. le professeur Carnot, auquel nous sommes heureux de pouvoir témoigner ici notre respectueuse reconnaissance; l'autre, nous la devons à l'obligeance de M. le docteur Lereboullet, que nous confondons avec M. Carnot dans notre gratitude pour l'accueil qu'il a voulu nous réserver.



LA MÉDICATION HYPOPHYSAIRE DANS LE DIABÈTE INSIPIDE

Etiologie et Pathogénie du Diabète insipide.

Le syndrome curieux du diabète insipide, connu depuis fort longtemps, a été l'objet de nombreuses interprétations.

Il demeure actuellement acquis que l'on doit cliniquement considérer comme tel toute émission permanente par le malade d'une quantité anormale d'urine, de faible densité, dépourvue de tout élément anormal, indépendante de toute lésion rénale ou cardiaque et accompagnée d'une polydipsie sensiblement proportionnelle à l'intensité de la diurèse.

Le diabète insipide est donc un trouble pur de la diurèse sans élément rénal, comme Aubertin et Ambard l'ont démontré, se différenciant ainsi des polyuries permanentes des brightiques.

L'étiologie en est complexe, mais, à la faveur des recherches récentes, on tend de plus en plus à le considérer comme la manifestation d'un trouble organique et c'est la localisation de la lésion qui semble prépondérante et à laquelle physiologistes et cliniciens se sont attachés.

Néanmoins on admet encore qu'il peut exister des troubles de la diurèse d'origine purement mentale, sans substratum anatomique. Une étude clinique plus avertie semble rétrécir chaque jour le champ de ces polyuries psychopathiques. On les rencontre le plus fréquemment chez des dégénérés, et elles peuvent prendre parfois un caractère héréditaire ainsi que Weill l'a constaté.

M. Debove a soutenu l'origine hystérique de certaines polyuries et, de fait, dans certains cas, la suggestion a pu faire apparaître ou disparaître ce trouble. Mais Babinski et ses élèves ont bien réduit l'importance de l'hystérie.

M. Debove a encore noté des polyuries réflexes ressortissant à des troubles névralgiques tels que la sciatique. La polyurie enfin s'est déclarée parfois à la suite de chocs émotionnels chez des sujets névropathes. Ces étiologies demeurent obscures, et beaucoup certainement cachent de véritables lésions organiques.

A côté de ces polyuries psychopathiques, il faut placer les troubles de la soif, quoique leur place ne soit guère dans une classification du diabète insipide. Trousseau a cru à une vésanie de la soif dans le diabète insipide. Achard a décrit la potomanie, vraie manie de boire qui apparaît souvent à la suite de causes accidentelles les plus variées, imputable elle aussi à un trouble psychique. Chez ces malades, c'est le besoin irrésistible de boire qui crée la polyurie, et chez eux on ne peut en somme parler d'un trouble pur de la diurèse.

Comme nous le disions plus haut, ces données de névroses sont aujourd'hui fort restreintes; on tend à les écarter et à attribuer à la polyurie insipide une individualité anatomique. Cette tendance commença à s'affirmer après l'expérience célèbre de Claude Bernard qui, par une piqûre du IV^e ventricule au niveau de l'origine du pneumogastrique, produisait une polyurie passagère. Les autopsies cependant montrèrent rarement des lésions de cette zone, mais plus fréquemment des altérations de la base du cerveau, et l'on expliqua les troubles par retentissement des lésions de la base sur le fonctionnement du centre bulbaire de Claude Bernard.

Actuellement, deux grandes théories s'opposent : la théorie hypophysaire ou glandulaire de Harvey Cushing, et la théorie infundibulo-tubérienne ou nerveuse de Camus et Roussy.

Lorsque Pierre Marie eut attiré l'attention sur la coexistence du diabète glycosurique et de lésions de l'hypophyse, le rôle physiologique de cet organe fut soupçonné et la théorie endocrinienne ne tarda pas à lui attribuer une sécrétion interne. Des cas de polyurie essentielle, apparaissant chez des sujets concurremment à des lésions nettes ou des troubles de l'hypophyse, ayant été remarqués dans la suite, tel celui de Franck où la polyurie suit une lésion destructive de l'hypophyse par balle, tels ceux de Rosenhaupt, Springel, où la polyurie évolue parallèlement à une acromégalie, ou à un

syndrome adiposo-génital, tel celui de Simmonds où chez une cancéreuse polyurique l'autopsie révèle une métastase dans la selle turcique, confirmèrent cette hypothèse de l'influence d'une hormone hypophysaire sur la diurèse. Et l'expérimentation, dans les mains d'Harvey Cushing, devait enfin démontrer que toute intervention sur l'hypophyse, se bornât-elle à une simple manipulation, provoque une polyurie remarquable. Herring, par la suite, localisait cette action dans le lobe postérieur de l'hypophyse. Farini, Van del Velden enfin atténuaient la polyurie du diabète insipide chez l'homme par des injections de rétropituitrine.

La théorie hypophysaire était créée et Marañon disait qu'il existait dans le lobe postérieur de l'hypophyse une hormone exerçant un contrôle sur l'élimination en eau du filtre rénal.

Mais dans ces dernières années, Camus et Roussy, par une expérimentation très précise ont battu en brèche cette théorie qui jusqu'alors paraissait satisfaisante à tous. Pour ces deux auteurs, la polyurie expérimentale ne dépend pas d'une lésion de l'hypophyse, mais d'une lésion de la région parahypophysaire. Le trouble de la diurèse n'est pas imputable, selon eux, à un trouble de la sécrétion hypophysaire, mais au mauvais fonctionnement d'un centre nerveux. Opérant sur le chien, ils démontrent que lorsque la lésion se borne exactement à l'hypophyse, sans atteindre la région avoisinante de la base du cerveau, il ne se produit pas de polyurie, et qu'au contraire, si on lèse la base du cerveau dans la région opto-pédonculaire, la diurèse, qu'une ablation de l'hypophyse n'a pu produire, apparaît immédiatement.

Les troubles de la diurèse résideraient donc dans l'atteinte d'un centre régulateur de l'élimination de l'eau, centre situé dans la région infundibulo-tubérienne, dans l'écorce grise du tuber-cinereum. La polyurie serait d'origine nerveuse.

Des faits anatomo-cliniques devaient venir à l'appui de cette deuxième théorie : polyuries avec intégrité de l'hypophyse à l'autopsie (Claude et Lhermitte, Lereboullet, Cathala et Mouzon), polyurie avec néoplasme de l'infundibulum et du ventricule moyen et intégrité de l'hypophyse, enfin le cas démonstratif de Lhermitte où avec une hypophyse saine on constate une méningite syphilitique de la base et des lésions histologiques importantes du tuber.

Etendant enfin leurs recherches à d'autres syndromes hypophysaires, Camus et Roussy tendent à démontrer que des dystrophies, considérées jusqu'ici comme hypophysaires, telles que le syndrome adiposo-génital, relèvent de lésions du III^e ventricule, ce qui expliquerait leur coexistence avec des polyuries infundibulo-tubériennes.

La théorie nerveuse semble donc s'imposer par une expérimentation précise, et c'est vers elle que l'unanimité semble vouloir se faire.

Cependant Spiegel, Marañon, Bield, Franck demeurent encore partisans de la théorie glandulaire. Il est de fait établi que le diabète insipide s'observe avec une certaine fréquence au cours d'affections hypophysaires, et peut-être serait-il logique d'être plus éclectique et admettre qu'en raison de leur contiguïté étroite, de leur commune origine embryologique, la glande hypophysaire et la région opto-pédonculaire peuvent avoir une solidarité fonctionnelle.

C'est ce que semble admettre Marañon lorsqu'il attribue à la rétropituitrine deux principes agissants, l'un susceptible d'influencer le rein directement, l'autre les centres cérébraux de la diurèse.

Vers quelque avis que l'on se range, il est un fait indéniable et troublant, c'est celui de l'action des extraits hypophysaires (lobe postérieur) sur la polyurie du diabète insipide, action qui a peu souvent été en défaut et qui s'est généralement manifestée alors que les autres moyens thérapeutiques échouaient.

Agissent-ils en vertu d'un pouvoir spécifique au seul diabète insipide ou bien en vertu d'un pouvoir oligurique d'ordre général? C'est ce que nous allons étudier dans le chapitre suivant.



Action des Extraits hypophysaires sur la Diurèse.

Le lobe postérieur de l'Hypophyse.

La glande hypophysaire est constituée de trois parties : un lobe antérieur réniforme englobant une portion postérieure très petite, le lobe postérieur. Entre ces deux portions se trouve une sorte de fente tapissée par un épithélium et entourée de formations analogues à celles du corps thyroïde. Cette lumière est généralement comblée par une matière amorphe. Lorsqu'on veut faire une dissociation de cette glande, la portion intermédiaire, hilaire, suit la portion postérieure. Aussi beaucoup de physiologistes, depuis qu'Herring démontra que seule la portion postérieure de la glande agissait sur la diurèse, ont-ils tendance à attribuer cette action non à la portion postérieure, mais à la zone hilaire, la pars-intermédia. Cette portion postérieure, en effet, est analogue comme constitution à la névroglie et il a été démontré que, même en admettant une sécrétion du tissu névroglie, celui-ci n'avait aucune action sur la diurèse. La pars-intermédia serait donc seule agissante, seulement comme elle ne peut être dissociée du lobe postérieur, c'est au lobe postérieur que l'on a coutume d'attribuer cette action.

Action des extraits de lobe postérieur sur l'animal sain.

En 1895, Oliver et Schaffer, Magnus, Schaffer et Herring plus tard constatèrent que chez les divers animaux l'injection intraveineuse d'extrait hypophysaire produisait une polyurie intense qui généralement ne durait que 2 heures. Cette polyurie coïncidait avec une vaso-dilatation rénale, mais persistait plus qu'elle. D'autre part, elle ne disparaissait pas sous l'action d'une injection d'atropine.

Harvey Cushing et Herring constatent les mêmes effets et ils concluent que pour eux la polyurie du diabète insipide est due à un hyperfonctionnement du lobe postérieur de la glande hypophyse et à une action directe de cette hormone sécrétée sur la cellule rénale.

Falta et Pal, en 1910, ayant curarisé un chat et vidé sa vessie, constatent qu'après une injection de 2 cm. cube d'extrait de lobe postérieur la vessie se remplit.

Donc il semblait démontré que les extraits hypophysaires avaient un effet polyurique et, par déduction, que l'on pouvait attribuer le diabète insipide à un hyperfonctionnement de la glande pituitaire. Mais des expériences ultérieures sont venues témoigner d'une action contradictoire.

En 1912, Pentinalli et Quercia constatent une diminution des urines sous l'action des extraits pituitaires.

Franck, en 1912, fit aussi la même constatation sur l'animal, de même que Van del Velden, Farini dans des cas de diabète insipide sur l'homme; pour eux les extraits hypophysaires sont oliguriques et le diabète insipide est dû à un hypofonctionnement de l'hypophyse.

La contradiction était nette. Mais Garnier et Schullmann, en 1914, par une expérimentation précise, démontrent que cette action des extraits de lobe postérieur est bien oligurique et d'une façon incontestable. Ils injectent à un lapin de 2.000 gr. sous la peau 0 gr. 30 d'extrait de lobe postérieur repris dans l'eau salée. La quantité des urines s'abaisse à 30 et 40 cmc. et même jusqu'à 8 cmc. La ration de l'animal restait normale. Cette oligurie ne durait que 48 heures et était remplacée le 3^e jour par de la polyurie. Les urines ainsi diminuées de quantité étaient peu riches en eau, mais l'extrait sec atteignait jusqu'à 9,14 %.

Donc la post hypophyse se révélait dans cette expérience anti-diurétique, passagèrement, mais d'une façon indéniable.

Pour mieux mettre cette action oligurique en évidence, ces deux auteurs provoquèrent sur les animaux en expérience une polyurie expérimentale en leur faisant ingérer de l'eau salée. Dans les conditions normales, sans extrait hypophysaire, la diurèse passait de 100 cmc. à 230 le lendemain sous l'action de cette ingestion d'eau salée, tandis que chez l'animal ayant reçu 0 gr. 15 d'extrait hypophysaire l'oligurie apparaissait quand même et l'animal n'urinait que 80 cmc. au lieu de 230 comme le lapin témoin. L'expérience était démonstrative.

Marañon d'ailleurs démontrait la cause d'erreur de Schaffer en constatant que la polyurie expérimentale sous l'action du

lobe postérieur ne se produisait que chez l'animal anesthésié. Chez l'animal mobile, au contraire, il avait toujours remarqué l'oligurie.

Par contre-épreuve, Garnier et Schullmann opérèrent sur d'autres animaux, les résultats furent identiques. Ils opérèrent avec des glandes de cheval au lieu de glandes de bœuf; l'action fut aussi efficace. Enfin pour bien démontrer que l'action était due aux extraits hypophysaires et non aux lipoides qu'ils pouvaient renfermer, ils injectèrent des extraits délipoidés. L'oligurie n'en fut pas moins manifeste, tandis qu'injectés séparément les lipoides n'agissaient pas.

L'action anti-diurétique était donc due aux extraits hypophysaires et, pour bien préciser leur spécificité à cet égard, Garnier et Schulmann s'adressèrent à d'autres extraits glandulaires, thyroïde, thymus, ovaire, surrénale, pancréas, aucun ne se révéla actif.

Il est donc permis de conclure de toutes ces expériences que chez l'animal sain le lobe postérieur d'hypophyse a une action oligurique indéniable, quand on opère sur l'animal en condition normale, que cette action apparaît rapidement et dure peu, qu'elle s'exerce uniquement sur l'élimination de l'eau. Les autres extraits glandulaires sont inactifs.

Enfin sur l'animal rendu expérimentalement polyurique par lésion de la région infundibulo-tubérienne, Camus, Roussy, Bailey et Bremer constatent une efficacité de la rétropituitrine. Cette action, certes, ne s'exerce pas au début des troubles, immédiatement après la lésion; il semble qu'il y ait à ce moment un déséquilibre irrésistible dans la diurèse, mais après, quand le diabète s'est définitivement installé, les extraits témoignent de leur activité. Ils n'ont pas toujours peut-être la même puissance, il y a diversité d'action suivant les individus, sans qu'on en trouve la raison, mais une chose importe, c'est qu'ils agissent et sur des troubles relevant d'une lésion nerveuse.

Ceci semble donc encore renforcer cette hypothèse que les extraits d'hypophyse sont doués d'une propriété générale antidiurétique.

Action des Extraits hypophysaires sur l'Homme.

Nous allons envisager maintenant comment se comportent les extraits hypophysaires sur les diverses polyuries humaines.

Cette question a été jusqu'ici peu envisagée, car on s'est borné à l'emploi de ces extraits uniquement sur le diabète insipide, ce qui se conçoit aisément car en clinique on n'a, en dehors de ce cas, nul besoin de diminuer des polyuries qui sont en général un moyen de lutte de l'organisme.

Cependant, il a été donné à MM. Foix et Thévenard, usant des extraits du lobe postérieur pour une autre fin, de constater l'action de ceux-ci sur la diurèse normale de leurs malades.

Il s'agissait de tuberculeux présentant une tendance hémoptoïque persistante et chez lesquels ces deux auteurs instituèrent un traitement par des injections sous-cutanées d'extrait de lobe postérieur. Chaque injection comportait 1 cmc. d'extraits Choay de post-hypophyse, correspondant à 1/2 lobe postérieur. Pendant toute la durée du traitement ces malades étaient gardés au lit sans modification du régime, leurs urines étaient recueillies toutes les 2 heures.

Ils ont pu constater que sur 4 malades sur 5 l'extrait hypophysaire exerçait une action antidiurétique modérée, mais manifeste. Et ces auteurs concluaient :

« Cette action, qui peut paraître douteuse ou légère quand on n'observe que les effets d'une seule injection, devient indubitable quand on pratique des injections en série.

« La chute de la diurèse oscillait entre 265 et 555 grammes. Il est à noter que la chute la plus forte s'est produite chez le malade ayant la plus forte diurèse. En résumé : l'extrait de rétropituitrine nous semble présenter chez l'homme une action antidiurétique modérée, *mais non douteuse*. »

Nous avons à notre tour eu l'occasion de confirmer ces faits. Dans le service de M. Carnot, nous nous sommes livrés à l'expérimentation suivante sur une malade, indemne de toute lésion rénale ou cardiaque, présentant ainsi qu'on le verra une polyurie purement physiologique, ordinairement supérieure à 2 litres, et qu'elle a constaté toute sa vie.

M^{me} Ch..., âgée de 62 ans, salle Gübler, est entrée à l'hôpital Beaujon pour une poussée subaiguë de rhumatisme chronique. A la suite d'un traitement par injections intro-veineuses de salicylate de soude, les phénomènes se sont amendés et ont cédés depuis 5 jours quand nous pratiquons notre première injection de post-hypophyse.

Cette malade présente une diurèse oscillant entre 1 litre et 2 litres 1/2. Elle a toujours uriné beaucoup, nous dit-elle. Ses urines ne renferment ni sucre, ni albumine, on ne constate chez elle aucun petit signe de brightisme. La tension artérielle prise à l'appareil de Vaquez est de 15-8, elle n'a donc pas d'hypertension. Il n'a pu être procédé à un dosage de l'urée du sang, cependant on est en droit d'affirmer qu'on est en présence d'une polyurie simple. Nous ne notons pas non plus de polydipsie.

Le 8 mai, à titre d'expérience, nous pratiquons sur elle une injection sous-cutanée de 1 cmc. de post-hypophyse Choay, c'est-à-dire correspondant à 1 1/2 lobe postérieur. Le taux des urines des 24 heures précédentes atteignait 2.250 grammes.

Le lendemain ce taux s'est abaissé à 1.500 grammes.

Nous ne renouvelons pas l'injection ce jour-là. Les urines remontent le lendemain à 3.150 grammes. Il semble qu'il y ait une polyurie compensatrice; M. Lereboullet d'ailleurs avait déjà noté ces faits dans l'expérimentation sur l'animal.

Le 10, nous renouvelons pour la deuxième fois l'injection et à la même dose. L'effet est manifeste le lendemain où la diurèse atteint à peine 950 grammes, pour remonter le jour suivant sans injection à 2.250 grammes.

Ainsi donc, comme dans le cas de MM. Foix et Thévenard, nous sommes obligés de reconnaître une action oligurique manifeste des extraits hypophysaires sur la diurèse normale.

D'une façon plus évidente encore que dans le cas de ces deux auteurs s'est révélée cette action dans notre observation. Les urines examinées chaque jour ne contenaient ni sucre, ni albumine, la tension artérielle n'avait pas varié. Durant cette épreuve, notre sujet était maintenu au régime normal et on lui avait recommandé de boire la même quantité de liquide chaque jour.

Nous pouvons donc conclure de ces deux expériences que les extraits hypophysaires semblent oliguriques sur la diurèse normale.

Motzfeldt, Kenneway, Mathauss et Bränn avaient eux aussi fait les mêmes constatations sur le sujet normal.



Pour compléter cette démonstration, nous aurions tenu à constater ensuite comment agissaient les extraits d'hypophyse sur les polyuries d'origine rénale. Nous n'avons malheureusement pas eu l'occasion d'avoir un brightique sous la main au moment où nous avons entrepris cette étude. Force nous est donc de nous en rapporter à une observation de M. Lhermitte qui expérimenta sur un mal de bright.

« Le sujet était un homme âgé de 73 ans entré pour accidents d'asystolie. Après la disparition des troubles d'insuffisance cardiaque, la diurèse demeurait élevée, atteignant 5 litres en 24 heures, et sans qu'on constatât aucun œdème. A l'interrogation, le malade accuse de la pollakyurie nocturne. L'examen de l'urée sanguine révèle 0 gr. 25 par litre, la constante d'Ambard est de 0 gr. 24, la tension artérielle élevée : maxima 22,5, minima 8,5. Dans les urines on ne trouve ni sucre, ni albumine. On est bien en présence d'un brightique.

« Le 4 avril, une injection de 1 cmc. de post-hypophyse Choay est pratiquée. L'effet est nul.

« Le 6 avril on renouvelle l'injection, mais à dose double, 2 cmc.; la réduction de la diurèse atteint 2 litres 800. L'influence est toute passagère. Deux jours après le malade urine 5 litres.

« Il ressort donc de ces faits, conclut M. Lhermitte, que l'effet de l'extrait hypophysaire s'affirme comme d'un ordre très général. »

Cette observation a été contestée quant à ses déductions depuis. Plusieurs auteurs affirment n'avoir pas obtenu d'effet oligurique dans le mal de Bright. Il nous semble utile de faire remarquer que la première injection dans le cas de M. Lhermitte demeura sans effet et que ce n'est qu'à une deuxième tentative et avec une dose doublée qu'il réussit à provoquer

l'oligurie; peut-être beaucoup de dénégateurs n'ont-ils pas eu sa patience et se sont-ils contentés d'une seule épreuve.

Quant à nous, en présence des effets oliguriques nets constatés sur l'animal sain, aussi bien que sur l'animal porteur d'un diabète insipide expérimental par lésion nerveuse, sur les sujets au fonctionnement rénal normal, comme dans le cas cité par Foix et comme dans notre observation personnelle, nous sommes portés à croire aussi à l'action sur la polyurie du mal de Bright d'un produit qui semble s'affirmer comme nettement antidiurétique.

Cependant nous devons constater que les échecs sont assez fréquents et nous en donnons une preuve dans l'observation suivante ayant trait à un typhique à la période de diurèse critique sur laquelle, poursuivant nos investigations, nous avons voulu agir par les extraits hypophysaires.

Il s'agit d'un sujet B..., âgé de 22 ans, entré le 22 avril, après 15 jours de maladie chez lui, présentant une température oscillant autour de 39°, une diarrhée persistante, un pouls à 80, un état de tephos et quelques tâches rosées. Le diagnostic de fièvre typhoïde fut vérifié par l'hémoculture.

Actuellement depuis 7 jours la température marque sa déferescence et la débâcle urinaire se produit d'une façon très marquée. Le malade urine entre 5 et 6 litres par jour.

Nous n'intervenons pas sur cette polyurie salubre de suite. Ce n'est qu'au bout de 15 jours, alors que les urines oscillent entre 3 litres 1/2 et 4 litres 1/2 que nous intervenons, le 21, en pratiquant une injection de 1cmc. de post-hypophyse Choay.

L'effet est minime, douteux, car on peut invoquer le hasard en face d'une action si faible, les urines de 4 litres 1/2 sont descendues à 4 litres.

Le 22, elles remontent à 5 litres 750 sans injection.

Le 23, nouvelle injection à la même dose; les urines montent à 6 litres.

Le 24, nous augmentons la dose et administrons 1 cmc. 1/2; l'effet est aussi nul. Le taux urinaire est de 6 litres.

Donc, il semble de toute évidence que les extraits de lobe postérieur d'hypophyse n'ont aucune action sur la polyurie critique.

Enfin pour compléter cette étude, il nous restait à envisager l'action de ce médicament sur la polyurie du diabète sucré. Malheureusement nous avons été desservis par les circonstances; durant tout notre séjour dans le service de M. Carnot, nous n'avons eu l'occasion de rencontrer aucun diabétique.

Mais la médication hypophysaire aurait déjà été essayée dans cette maladie et se serait révélée inefficace sur la polyurie. Cela ne peut nous surprendre, la polyurie n'étant plus ici uniquement un trouble de l'élimination de l'eau, mais un trouble plus complexe dans lequel l'hyperglycémie est la cause essentielle, dominante. Il semble que l'élimination aqueuse échappe ici à l'action du lobe postérieur; ce qu'il faut atteindre c'est l'hyperglycémie qui la conditionne.

Pour nous résumer, nous dirons que la rétropituitrine a une action nette, démonstrative sur la diurèse normale, moins nette peut-être sur la polyurie du mal de Bright, inefficace sur la polyurie du diabète sucré et sur les diurèses critiques.

De cet ensemble de faits nous croyons pouvoir tirer la déduction suivante : la rétropituitrine se montre active sur le seuil d'élimination de l'eau, mais impuissante lorsque ce seuil est conditionné par d'autres éliminations, telle que la glycémie dans le diabète sucré, telle l'élimination des éléments minéraux et azotés dans les diurèses critiques des maladies infectieuses aiguës. Ici l'élimination de l'eau semble ne pouvoir être atteinte que dans ses causes initiales, l'hyperglycémie, les rétentions minérales et azotées.

Il nous reste maintenant à envisager l'action des extraits hypophysaires sur le diabète insipide. La question semble résolue depuis longtemps, cette médication a fait ses preuves. On a constaté des échecs, c'est vrai, mais dans la majorité des cas cette thérapeutique s'est montrée la seule efficace sur la polyurie.

Nous ne parlons des extraits hypophysaires qu'en tant que médication oligurique, car il semble bien démontré par l'expérience clinique qu'en cela seulement se limite leur action et qu'on ne saurait voir en eux l'antidote de ce trouble curieux. Ils n'en demeurent pas moins une précieuse médication de secours, un adjuvant, dont on ne saurait priver le malade épuisé par cette déshydratation intense. Quelquefois même on

a vu l'état général s'améliorer très sensiblement sous ces injections. En attendant la véritable médication du diabète insipide, il semble que nous devons compter sur les extraits hypophysaires.



Action des Extraits hypophysaires sur la polymie du Diabète insipide.

C'est Farini qui le premier en 1913 montra que la polyurie du diabète insipide est notablement, quoique temporairement, atténuée par une injection sous-cutanée d'extraits de lobe postérieur. Après lui, Van del Velden confirma ces faits et en France M. Lereboullet, le premier, dans un beau cas, suivi avec M. Faure Baulieu, en fit une démonstration désormais classique, puisque suivie plus de 15 mois sur le même sujet cette thérapeutique s'avéra toujours efficace et entraîna une amélioration notable de l'état général. Depuis, les observations se sont accumulées de l'action efficace des extraits hypophysaires; pour citer les plus marquants, notons ceux de MM. Souques, Alajouanine^{*} et Lermoyez, plus récemment ceux de MM. Gilbert, Villaret, Saint-Girons.

De ces observations multiples découlent les constatations suivantes : l'effet de la diurèse est immédiat, mais éphémère. Leur action dure en général 16 à 20 heures; dès lors elle semble s'atténuer progressivement, selon un rythme à peu près identique. Au bout de 20 heures l'état antérieur est reconstitué. Mais cette action éphémère se reproduit et avec le même rythme lors d'une deuxième injection. Peut-être au bout d'une longue période semble-t-elle s'atténuer, mais ceci n'est pas démontré.

Sous l'action de la rétropituitrine les urines deviennent en même temps que réduites plus hautes en couleur, la concentration est plus élevée, mais les produits excrétés sont en général sensiblement normaux comme quantité; il n'y a en somme qu'une action élective sur l'élimination en eau, sans toucher nullement au pouvoir de concentration du rein.

Des recherches récentes cependant sembleraient faire croire à une augmentation de l'élimination des phosphates, ce qui ouvrirait le champ à une nouvelle hypothèse : celle de la régulation des phosphates par l'hypophyse. Il est permis dans l'observation de M. le docteur Lereboullet de constater la réalité de ce fait, les phosphates passant de 1 gr. 08 par

24 heures à 5 gr. 72. Nous ne pouvons encore interpréter cette constatation, mais il semble que les extraits d'hypophyse produisent une désassimilation plus grande des phosphates.

De même qu'ils agissent sur la polyurie, les extraits agissent sur la polydipsie et c'est un fait patent que ce trouble est le premier amélioré en date et presque immédiatement après l'injection. Dans notre observation ce fait est très marquant.

Cette action sur la polyurie insipide est seule propre aux extraits de lobe postérieur. Des essais qui ont été tentés avec la glande totale il résulte que son action est nulle ou faible et dans ce cas cette action relève sans nul doute du lobe postérieur. Quant à l'extrait de lobe antérieur, il s'est montré complètement inactif.

Il est cependant indéniable que des échecs de la médication par le lobe postérieur ont été constatés; Camus et Roussy en particulier citent un cas de polyurie avec acromégalie, où par conséquent la participation de l'hypophyse semblait avérée et dans lequel la médication glandulaire fut vouée à l'échec, alors que paradoxalement elle agissait sur une autre polyurie sans aucune lésion hypophysaire révélabile.

D'autres médications enfin se sont manifestées plus efficaces; M. Lhermitte par la fonction lombaire, M. Laignel-Lavastine par un traitement anti-syphilitique guérissaient des polyuries insipides qui avaient résisté à la rétropituitrine.

Il apparaît donc que la médication hypophysaire n'agit pas sur tous les diabètes insipides et que d'autres thérapeutiques se sont révélées curatives de ce trouble. La médication hypophysaire perd-elle pour cela de sa valeur? Non, d'après nous, car si l'on envisage ses échecs, ceux-ci peuvent bien dépendre d'une posologie trop faible, d'un produit d'activité moindre, ce qui a été souvent vérifié, enfin l'obscurité même de la pathogénie du diabète insipide ne permet pas de rejeter systématiquement cette thérapeutique, car il peut bien y avoir deux sortes de diabètes insipides, selon la prédominance des lésions soit de l'hypophyse, soit de la base du cerveau. Quant au succès des autres thérapeutiques, il n'exclue pas non plus la médication hypophysaire, qui pour l'instant n'est qu'une médication symptomatique, ne visant que la polyurie (ce que nous nous attachons d'ailleurs à démontrer dans cette étude), tandis

que le novarsénobenzol agit sur la lésion elle-même comme médication étiologique.

Cependant, même dans ces cas, il nous est permis de penser que les échecs des extraits de lobe postérieur sont dus à une posologie trop faible, ou à l'infériorité d'action de certaines marques, comme couramment le remarquent expérimentateurs et cliniciens. Dans son expérimentation sur le mal de Bright, si M. Lhermitte s'était borné à une seule injection de 1 cmc., il aurait pu en toute sincérité conclure à la nullité d'action de la post-hypophyse dans la polyurie brightique.

Il nous semble, quant à nous, qu'on ne puisse pas déduire de ces échecs que le lobe postérieur, si actif généralement et d'une façon si nette avec une sorte de spécificité remarquable (95 % des cas selon Marañón) n'est pas la médication symptomatique du diabète insipide. Lorsque la théobromine n'agit pas sur un malade, est-on en droit de conclure qu'elle ne possède pas une action diurétique?

Le diabète insipide est un trouble fort complexe relevant de deux médications : l'une étiologique, souvent fort difficile à découvrir et même impossible, l'autre une médication symptomatique, les extraits de lobe postérieur, presque toujours efficace, malheureusement temporaire, agissant même sur des polyuries apparemment d'origine nerveuse, échouant d'autres fois, bien que rarement, sur des polyuries ayant toutes les apparences d'un trouble hypophysaire, ce qui semble démontrer que cette médication n'est pas encore bien définie dans sa composition et permet de soupçonner en elle une vertu plus active encore. Nous joignons à cet exposé de l'action oligurique des extraits hypophysaires sur le diabète insipide deux observations cliniques qui semblent en être une illustration.

Première Observation.

Le malade est un homme âgé de 36 ans, exerçant la profession de manœuvre; il est, lorsque nous le voyons pour la première fois, hospitalisé depuis 5 mois dans le service de M. le professeur Carnot, à l'hôpital Beaujon, salle Millard, lit n° 20 *bis*.

Il s'est présenté dans le service le 7 novembre 1924, se plaignant d'une faiblesse générale qui ne lui permet plus aucun travail fatigant depuis environ 8 mois; il accuse en outre une soif extrême et de la polyurie.

Dans ses antécédents héréditaires nous ne relevons rien de saillant. Son père, actuellement âgé de 65 ans, est de constitution robuste; sa mère, âgée de 60 ans, n'a jamais été malade au dire de notre sujet.

Dans les antécédents collatéraux rien de particulier non plus. Il a trois frères qui ont tous été soldats et deux sœurs. Chez aucun d'eux il ne signale de dystrophie. Ils ont tous des enfants normaux.

Lui-même a eu une jeunesse normale, exempte de toute manifestation pathologique. Dans son bilan on ne relève qu'une fièvre scarlatine survenue durant son service militaire, mais qui semble n'avoir laissé aucune séquelle.

En 1917, il avoue avoir contracté un chancre de la verge sur la nature duquel il ne peut nous renseigner, s'étant soigné lui-même. Nous ne relevons sur la verge aucune cicatrice. Cependant un an après cet accident, il reçut une série d'injections de cyanure de mercure à la suite d'une visite médicale où il était venu se plaindre de céphalée, symptôme qui, à son dire, fit dépister des lésions buccales. Il y a donc tout lieu de suspecter ce malade de syphilis. Néanmoins, comme nous le verrons ultérieurement, le Bordet-Wassermann est négatif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Il n'a pas été fait de réactivation.

En 1919, il faut noter aussi une attaque de paludisme qui le frappe sur le bateau au retour de Salonique. Il a eu par la suite deux autres accès, calmés par la quinine et qui ne se sont plus reproduits.

Démobilisé, il a repris son métier de manœuvre et s'en

acquitte aisément, ce qui prouve son état de santé satisfaisant jusqu'alors. Dans ses antécédents, il faut encore noter qu'il n'a subi aucun traumatisme crânien, ni aucun choc émotionnel. Enfin, il n'a jamais été un potomane, sobre, ce qui est remarquable dans sa profession et qui a de l'importance ici, car son affirmation quant à la date de sa polydypsie en acquiert plus de valeur; il lui arrivait fréquemment de manger sans boire dans son chantier.

Il y a dix mois, cet homme ayant fait la campagne d'Orient avec une bonne résistance physique, qui exerçait sans peine ensuite un très pénible métier, est pris subitement, un soir, sans cause apparente, d'une forte fièvre. Cette fièvre s'accompagne de céphalalgie intense, de photophobie, d'agitation marquée, de délire et de cauchemars durant le sommeil. Pas de vomissements, pas de raideurs, en dehors de la photophobie aucun trouble oculaire, pas de manifestations convulsives ni paralytiques. Miséreux, il ne fit pas appeler de médecin, et nous manquons de plus de précisions sur cet épisode important puisqu'il semble marquer le début de ses troubles actuels. Tout ce que nous savons de plus c'est qu'il dura une huitaine de jours d'une façon aiguë, et nous pouvons nous demander si ce n'est pas là une manifestation d'encéphalite ou de méningite.

Quoiqu'il en soit, le malade affirme que de ce jour date sa misère actuelle. Robuste jusqu'alors il se remet difficilement de cette épreuve, sa vigueur antérieure ne reparait pas, il se fatigue très vite, le matin il est aussi las que le soir et il a beaucoup de peine à reprendre son travail et doit demander une tâche plus légère. Avec cette asthénie, ce qui le frappe, c'est que lui, très sobre auparavant, comme je le faisais remarquer plus haut, est toujours altéré maintenant. Il boirait sans cesse. Il ne peut préciser si à ce moment il urinait plus fréquemment, de cela il ne s'est aperçu que plus tard lorsque sa polyurie est devenue trop manifeste.

Rapidement cette soif est devenue une torture pour lui. Elle est impérieuse, douloureuse s'il ne la satisfait pas, il ne peut lui résister, et dans son travail il est obligé d'emporter un bidon de soldat de deux litres qu'il remplit d'eau. La nuit même il est altéré et obligé de placer son bidon près du lit.

Mais maintenant un trouble nouveau le frappe, parce qu'il est devenu tellement évident, il urine très fréquemment et beaucoup à chaque miction. La nuit il est réveillé par le besoin d'uriner, son sommeil n'est plus qu'une suite de sommes interrompues de deux heures environ.

Au bout de 3 mois il absorbait régulièrement 5 à 6 litres et plus par jour. Il ne peut nous préciser la quantité de sa diurèse.

Parallèlement à ces deux troubles, son asthénie progresse, et un jour arrive où il doit abandonner son chantier et tenter des petits ouvrages à domicile. Il va à l'hôpital enfin; on le traite par du cyanure de mercure, nous dit-il, mais il ne s'améliore pas. Après un séjour dans un asile de convalescent ensuite, il rentre chez lui, puis revient à Beaujon dans le service où nous le rencontrons.

En somme il ressort de son histoire que nous nous trouvons en présence d'un malade, syphilitique probable, qui, à la suite d'un épisode fébrile aiguë de nature imprécise, avec manifestations cérébrales, a vu rapidement s'installer en trois mois les troubles suivants, polydipsie intense et polyurie accompagnées d'une asthénie très marquée et d'amaigrissement notable (perte de 8 kilos en dix mois).

A l'examen somatique nous constatons d'abord son aspect pâle, blafard. Il est enfoui sous ses couvertures et semble étranger à tout, son regard est légèrement atone, ses traits sont épaissis, les plis nasogéniens effacés. Sa voix est lente et sourde.

Les sourcils sont peu fournis sans prédominance à la queue, les cheveux paraissent clairsemés. Questionné, il raconte que vers le début des troubles actuels, il a assisté à une véritable chute de ses poils, sa moustache se dégarnissait sous ses doigts, ses cheveux tombaient. En l'examinant, en effet, nous sommes frappés de l'aspect glabre de ses membres et de son thorax. Les aisselles sont complètement dégarnies, le pubis est à peine fourni. La barbe même est atteinte et, tandis qu'il se rasait trois fois par semaine, c'est plutôt par conviction qu'il se rase une fois actuellement. En même temps nous constatons que sa peau est sèche, de température normale, mais non infiltrée, ni épaissie. Il existe en outre une adiposité très

sensible de la racine des membres, surtout marquée au niveau des cuisses, et de la région suspubienne qui, avec le défaut de pilosité de ces régions contribue à lui donner un aspect féminin. A l'examen de l'appareil génital nous sommes frappés par la petitesse de la verge et la palpation du scrotum qui nous fait percevoir deux testicules atrophiés, de la grosseur approximative d'une amande, sensibles à la pression, sans aucune inégalité de surface. Le sujet nous déclare n'avoir jamais eu d'orchite, et combien fut grande sa surprise de constater par hasard un jour la diminution de ses testicules sans que jamais aucun phénomène ait attiré son attention de ce côté. Auparavant ils étaient normaux. Il nous avoue de plus que depuis cet épisode fébrile auquel il fait remonter tous ses troubles, il a constaté l'abolition petit à petit de tout désir sexuel en lui. Actuellement sa vie génitale est morte; il n'éprouve plus aucun désir, n'a plus aucune érection, l'éjaculation n'existe plus. Il est très affirmatif sur le point de départ de ces troubles, avant cet épisode aiguë il était normal.

Ainsi donc chez ce malade, concurremment à un syndrome de polyurie et de polydipsie, se créait un syndrome d'eunuchisme, l'infantilisme réversif de Chauvet. Il présente en effet en plus des symptômes testiculaires et morphologiques, un psychisme spécial. Il est apathique, indifférent vis-à-vis de ce qui l'entoure, il ne se préoccupe guère de son état, ni de son avenir. Son idéation est lente, sa voix monotone, traînante. Il est doux et calme comme un castrat. Comme son physique, son caractère s'est modifié, car autrefois il était violent et emporté.

Nous poussons alors nos investigations vers l'hypophyse qui pourrait être à l'origine de ces troubles. Son squelette est normal, le thorax, les membres, le crâne ne présentent aucune anomalie, les mains sont plutôt petites, les pieds ordinaires, la taille moyenne, 1 m. 63. Nous ne constatons aucune hypertrophie de la mâchoire, ni du nez. La radiographie montre une selle turcique de dimensions ordinaires, sans épaissement des clinoïdes. L'examen oculaire ne révèle pas d'hémianopsie. Comme test biologique, l'injection d'extrait de lobe antérieur a été pratiquée sans amener de réaction thermique. La réaction adrénaline hypophyse est muette. La tolérance aux hydrates de carbone est élevée simplement.

L'examen du système nerveux est aussi complètement négatif. Les réflexes tendineux sont légèrement exagérés, mais des deux côtés; le babinski est normal en fluxion. Aux yeux nous constatons une légère inégalité pupillaire avec myosis à droite, les réflexes à l'accommodation à la lumière sont normaux. L'examen de l'œil pratiqué par un oculiste n'est pas plus favorable à l'hypophyse : champ visuel normal, pas d'hémianopsie, aucune lésion du fond de l'œil.

La sensibilité générale est intacte, le malade ne se plaint d'aucune algie.

La réaction de Bordet-Wassermann pratiquée dans le sang et le liquide céphalo-rachidien est négative. La ponction lombaire a donné issu à un liquide clair, coulant goutte à goutte, le dosage donnant 0 gr. 35 d'albumine. Enfin le cytodagnostic était négatif.

De l'examen du système nerveux on peut conclure qu'il n'existe aucun signe de réaction méningée, aucun signe d'hypertension intracrânienne, ni de syphilis nerveuse. L'hypothèse d'un diabète insipide d'origine nerveuse demeure donc fort hasardeuse.

L'examen des autres appareils ne révèle rien. Les urines sont claires, très pâles, leur quantité oscille dans les environs de 6 litres, elles ne contiennent ni sucre, ni albumine.

La constante d'Ambard est sensiblement normale, 0,0815.

L'épreuve de la phénosulfophtaléine donne 5 %. On peut donc affirmer l'intégrité rénale.

L'appareil digestif semble normal, sauf une constipation très marquée et l'anorexie insurmontable.

Les poumons paraissent sains.

Le cœur aussi, le pouls bat à 70 pulsations, la tension artérielle est de 15-8 à l'appareil de Vaquez.

La température se maintient oscillante autour de 37°.

Le malade a toujours froid et il faut remarquer que chez lui la sudation semble abolie.

Le corps thyroïde n'est guère perceptible à la palpation; sa participation clinique cependant paraît peu marquée.

En résumé chez ce malade nous sommes en présence d'un diabète insipide, avec élimination rénale normale, ayant évolué de pair avec un syndrome d'eunuchoïsme.

L'origine de ces troubles demeure obscure, le système nerveux, comme l'hypophyse, ne témoignent d'aucune atteinte.

Il semblerait cependant plus logique de pencher en faveur d'une lésion nerveuse, étant donné la syphilis probable de ce sujet, malgré les réactions humorales négatives, étant donné surtout les accidents à allure cérébrale qui semblent avoir déclenché tous les troubles.

La radioscopie de la selle turcique, les tests négatifs semblent plaider contre la participation hypophysaire, bien que pour ce qui est de la radioscopie un processus scléreux puisse fort bien se développer contre lequel ce moyen d'investigation serait impuissant à nous renseigner.

Quant à l'association des deux syndromes, elle ne peut plaider en faveur d'aucune des deux thèses. Les syndromes d'infantilisme ont été jusqu'ici attribués à une action hypophysaire, mais MM. Camy et Roussy viennent de démontrer dans ces dernières années qu'ils avaient obtenu par lésion du plancher du III^e ventricule chez l'animal l'association d'un diabète insipide et de troubles adipso-génitaux.

La théorie qui plaiderait le mieux en faveur de l'hypophyse est celle d'un syndrome pluriglandulaire frappant à la fois l'hypophyse, le testicule et d'autres glandes. Or nous avons noté chez notre malade une thyroïde à peine perceptible, mais il est vrai sans manifestation clinique évidente.

Ainsi il est bien difficile de départager ces trois thèses; nous penchons cependant en faveur d'une lésion nerveuse à cause de l'histoire clinique du sujet.

Traitement par la post-hypophyse Choay.

Le malade à son entrée est mis au régime normal et boit selon sa soif. Le taux des urines oscille entre 4 et 6 litres. Elles sont jaunes, très pâles; sans dépôt.

Le 12 novembre la médication hypophysaire est tentée. On a fait uriner le malade auparavant. Nous évaluerons sur les urines de 24 heures.

L'injection est pratiquée sous-cutanée et à la dose de 1 cmc. de post-hypophyse Choay, c'est-à-dire de 1/2 lobe postérieur. Le sujet est mis en observation; pour éviter toute suggestion il n'a pas été prévenu des effets probables de cette injection.

Vingt minutes après la piqûre, il accuse une atténuation nette de la soif, qui va devenant plus manifeste. Il n'a pas connu depuis longtemps un bien-être pareil. Dans l'après-midi entre les deux repas il ne boit pas, fait qui ne s'était jamais produit depuis des mois. Il y a donc une action rapide et manifeste sur le phénomène de la soif.

Quant à la diurèse, voici ce que nous remarquons. Dans l'après-midi il n'urine que deux fois et il passe la nuit sans réveil. Le taux des urines, qui était de 4.750 grammes la veille, est de 3.000 grammes le lendemain. L'action est modérée, mais indéniable. Elle semble avoir duré 22 heures environ, car vers 7 heures du matin la miction devenait plus fréquente et abondante.

On ne fait pas de nouvelle injection ce jour-là et le lendemain on constate que de 3.000 grammes la diurèse est passée à 6.000. Ici, comme dans les expériences précédemment exposées, il semble qu'il se produise après l'action des extraits une polyurie compensatrice.

De ces premières constatations, nous pouvons déduire que les extraits de lobe postérieur ont eu un effet très rapide et marqué sur la soif, plus faible sur la polyurie, que son action a été simplement temporaire, d'une durée de 22 heures environ, et que le lendemain les troubles ont réapparus avec la même intensité qu'auparavant.

Le 14, on pratique une injection d'adrénaline comme test biologique, elle donne les réactions coutumières, élevant la pression comme sur un sujet normal.

Jusqu'au 18 et durant 5 jours, la diurèse se maintient dans les environs de 6 litres; on n'a pratiqué aucune nouvelle injection.

Ce jour-là on fait au malade une ponction lombaire; elle demeure, contrairement au cas de M. Lhermitte, sans aucun effet sur la polyurie.

Le 19, deuxième essai de médication hypophysaire, selon la même posologie et la même technique. L'effet est remarquable, plus net que la première fois; de 6.000 grammes les urines ont passé à 2.000. Même action sur la soif.

Comme lors de la première expérience, la durée d'action est de 20 heures environ et se montre temporaire. Le lendemain le malade urine 5 litres.

Cette deuxième expérience a mis en lumière que les extraits agissaient là où la ponction lombaire avait échoué.

Le 22 novembre, nouvelle expérience, mais en recommandant au malade cette fois de boire la même quantité que dans les jours de polydipsie, c'est-à-dire 5 litres de liquide comme la veille. La dose d'extrait administrée est toujours de 1 cmc. Malgré l'ingestion considérable de liquide, 5 litres, la diurèse sous l'influence de la rétropituitrine n'atteint que 2 litres $\frac{3}{4}$ le lendemain, s'abaissant de 2 litres $\frac{1}{4}$.

Nous avons ainsi démontré que la polyurie de notre malade est bien un trouble de la diurèse et non un trouble de la soif et que les extraits agissent bien sur la polyurie elle-même.

Le malade est ainsi traité régulièrement par une injection tous les deux jours de 1 cmc. de post-hypophyse.

Le 1^{er} décembre une posologie nouvelle est tentée; au lieu de 1 cmc., nous injectons 2 cmc. à la fois, c'est-à-dire un lobe entier. Malgré cette dose la diurèse ne semble pas être plus énergiquement influencée. Le taux urinaire atteint 2 litres.

Du 3 au 8, on injecte des doses de moitié plus faibles, $\frac{1}{2}$ cmc., mais répétées quotidiennement. L'effet est moins bon, les urines se tiennent dans les environs de 3.750 grammes et tendent même à remonter les derniers jours. La preuve de l'insuffisance de cette dose est mise en évidence le lendemain où une injection de 1 cmc. amène de suite une baisse de 2.000 grammes.

Du 10 au 16, on revient à l'ancien mode de traitement, avec de bons résultats; la diurèse a baissé aux environs de 2 lit. $\frac{1}{2}$.

La dose la plus active chez lui est donc de 1 cmc.; des doses moitié moindre, mais quotidiennes, n'agissent pas aussi bien; des doses doubles ont la même action.

Le 19 décembre, nous pouvons constater l'effet de la fièvre sur la polyurie. Notre malade à l'occasion d'une angine fait un épisode fébrile, la température atteint 39°, 40° 2/10° le 21 décembre et nous assistons à la dissociation des deux courbes de température et d'urines. Tant que la courbe thermique s'élève, la courbe urinaire décroît, la polydipsie s'atténue également. Dès que la température redescend, la courbe urinaire remonte.

L'extrait total de glande est essayé à titre expérimental le 26 et continué tous les jours durant une semaine. Son action est nulle, les urines restent à 5 litres 1/2 durant tout ce traitement ne s'abaissant qu'un jour à 4 litres.

Enfin le 4 février, en raison de l'histoire du malade et soupçonnant la syphilis on institue un traitement par le novarsénobenzol; on débute à 0 gr. 15 et on atteint progressivement 0 gr. 90 sans qu'aucune modification soit survenue dans la diurèse.

Le 22 février, sous un prétexte, le malade quitte l'hôpital et ne revient plus. Il aurait été intéressant de le suivre un peu plus longuement.

Des analyses d'urine ont été pratiquées en période de polyurie et en période de médication hypophysaire.

Voici ce qu'elles ont donné :

1° *Le 28 novembre, jour de polyurie.*

Volume 6.000 cmc.

Chlorures 1 gr. 75 par litre, soit. . . 10 gr. 50 par 24 h.

Urée 1 gr. 50. 9 gr. —

Acide urique 0,024. 0,16 —

Dosage total des purines 0,42. . . . 2,52 —

Sucre néant.

Albumine néant.

2° *Le 9 décembre, jour de la plus forte oligurie.*

Volume 1.750 cmc.

Chlorures 6,36	11 gr. par 24 h.
Urée 3,30	5,90 —
Acide urique 0,24	0,42 —
Dosage total des purines 0,71	1,24 —

De ces deux analyses on peut conclure que le pouvoir de concentration rénale reste le même.

L'urie est diminuée par rapport à la normale, mais le malade ne s'alimente pas.

L'élimination est donc à peu près normale.

Il semble que les jours d'oligurie l'élimination de l'acide urique se soit accrue par rapport aux jours de polyurie, inversement les purines seraient diminuées.

L'épreuve de la phénolsulfo-phtaléine pratiquée dans les deux conditions oligurie et polyurie, donne 50 % en période ordinaire, 55 % en période d'extraits. Ces deux chiffres sont sensiblement normaux et confirment ce que laissaient prévoir les analyses d'urines sur le pouvoir d'élimination rénale.

La constante d'Ambard enfin pratiquée a donné comme résultat 0,0458 un jour sans injection, 0,0815 après une injection.

De cette étude urinaire, il résulte que dans le diabète insipide le fonctionnement rénal est sensiblement normal, que la polyurie ne relève pas d'un facteur rénal, deuxièmement que les extraits hypophysaires semblent n'intervenir que sur le seuil d'élimination de l'eau, les autres produits étant excrétés normalement sauf peut-être une excrétion d'acide urique accrue et les purines légèrement diminuées. Il n'a malheureusement pas chez notre sujet été effectué de dosage des phosphates que l'action des extraits semble accroître comme nous le verrons dans notre deuxième observation.

Toute cette histoire clinique nous amène aux conclusions suivantes : le traitement par les extraits de lobe postérieur s'est manifesté dans ce cas d'une activité efficace et qui ne s'est point atténuée dans les jours suivants, cette action s'exerçait simultanément sur la soif et la polyurie. La soif semble être plus rapidement modifiée, mais nous avons démontré chez

notre malade que la polyurie n'était pas imputable à un trouble de la soif, puisque malgré une ingestion de liquide abondante l'action des extraits n'en demeurait pas moins nette sur la diurèse.

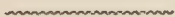
L'action oligurique est aussi nette, rapide, mais éphémère, d'une durée d'environ 20 heures; elle a présenté toujours le même rythme, très nette vers la 10^e heure la réduction de la diurèse cessait progressivement pour vers la 18^e redevenir à l'état antérieur aux injections.

La dose active ici était de 1 cmc. de post-hypophyse Choay, c'est-à-dire un demi lobe postérieur.

L'extrait de glande totale a donné un échec complet.

La ponction lombaire et la médication antisiphilitique se sont montrés aussi complètement inactives.

On serait donc tenté de juger ce malade comme un hypophysaire et la thérapeutique employée comme une opothérapie, à notre avis, étant donné l'échec de cette médication sur les manifestations génitales connexes et l'action, aussi nette que dans ce cas, manifestée par les injections de rétropituitrine sur des polyuries d'une pathogénie toute différente, on n'a pas le droit de faire ces déductions, mais il faut plutôt considérer la médication appliquée comme une médication oligurique purement symptomatique.



Deuxième Observation.

Nous devons cette remarquable observation à l'obligeance de M. le docteur Lereboullet.

Ce qui fait l'intérêt de ce cas c'est qu'en dehors de la démonstration de l'activité des extraits hypophysaires, il a trait à un jeune enfant de 6 ans, le diabète insipide étant relativement rare chez le jeune enfant.

Le petit malade est amené le 6 juin 1923 à la consultation des enfants malades, parce que sa mère a remarqué qu'il boit des quantités anormales de liquide, 5 à 6 litres environ, et se lève la nuit plusieurs fois pour boire.

Cette polyurie paraît remonter à un an environ sans qu'on en puisse préciser exactement le début. Rien d'intéressant n'est à noter dans les antécédents du malade. Le père et la mère, bien portants, ont eu sept autres enfants, chez lesquels ils ne signalent rien d'anormal.

Né à terme, nourri au sein, notre jeune sujet a été élevé à la campagne et n'a jamais eu de maladie infectieuse; on ne retrouve aucune cause susceptible d'expliquer son état actuel.

A son entrée dans le service, il émet 3.500 cmc. d'urine et boit une quantité égale de liquide, mais ne présente pas de polyphagie. Les urines sont claires, très pâles et ne contiennent ni sucre, ni albumine, constatation faite à plusieurs reprises et sur des échantillons prélevés toutes les heures.

Il s'agit donc bien d'un diabète insipide.

L'enfant est mis au régime normal et on le laisse boire à sa soif; pendant quelques jours le volume des urines oscille entre 3.500 et 3.000 cmc.

L'examen chimique pratiqué par M. Frossard, interne du service, donne les renseignements suivants :

Volume : 3.500 cmc.

Acidité en $\text{PO}^4 \text{H}^3$ 0,055 pour 1000, soit 0.234 en 24 h.

— Chlorures	3.40	—	12.24	—
-------------	------	---	-------	---

— Urée	4.41	—	15,87	—
--------	------	---	-------	---

— Acide urique	0.10	—	0.35	—
----------------	------	---	------	---

— Phosphates	0.30	—	1.08	—
--------------	------	---	------	---

— Azote total	4.90	—	17.60	—
---------------	------	---	-------	---

— Chaux	0.08	—	0.32	—
---------	------	---	------	---

— Sucre	: Néant.			
---------	----------	--	--	--

— Albumine	: Néant.			
------------	----------	--	--	--

Les urines sont donc peu concentrées, les sels minéraux, l'urée diminués.

L'examen microscopique ne révèle la présence d'aucun élément anormal. Le dosage de l'urée sanguine donne 0,117 %. La constante d'Ambard recherchée est de 0,120.

Donc, la polyurie et la diminution de concentration mises à part, on peut dire que le fonctionnement rénal est normal. La recherche des signes révélateurs soit d'une altération hypophysaire, soit d'une lésion nerveuse parahypophysaire s'imposait; nous l'avons faite avec soin, elle est demeurée négative.

Aucun trouble nerveux à signaler tant au point de vue moteur, qu'au point de vue des réflexes.

L'enfant s'occupe et joue avec ses camarades comme s'il était bien portant. Son intelligence paraît assez éveillée pour un enfant ayant toujours vécu à la campagne et n'ayant jamais fréquenté l'école. Il présente seulement une émotivité exagérée, se manifestant par des crises de larmes éclatant à propos d'un examen ou même sans cause apparente. On ne peut toutefois le considérer comme un dégénéré et rattacher son diabète aux faits de polyurie des dégénérés.

Il n'existe aucun signe d'hypertension intra-crânienne. L'examen oculaire ne révèle rien d'anormal, pas d'hémianopsie, pas de lésions du fond de l'œil.

La radiographie de la base montre une selle turcique de conformation normale.

La ponction lombaire donne un liquide coulant goutte à goutte, clair, contenant 0 gr. 25 d'albumine (tube de Sicard), 1 élément par m/mc. à la cellule de Nageotte. Remarquons d'ailleurs que la ponction lombaire n'a pas sensiblement fait baisser le taux de la diurèse. C'est à peine si dans les 24 heures qui la suivent on note un fléchissement de 500 grammes dans le volume des urines.

Nous n'avons pu pratiquer la méthode des tests biologiques (adrénoline hypophyse) par suite de l'indocilité de l'enfant. L'injection intramusculaire d'extrait de lobe antérieur ne détermine aucune élévation de température.

Après ingestion de 150 grammes de glucose, suivie d'une injection de lobe postérieur, nous n'avons trouvé aucune trace de sucre dans les urines prélevées d'heure en heure.

Ajoutons que l'enfant présente un développement normal, a un corps bien proportionné, n'est pas obèse. Il pèse 15 k. 850, mesure 1 m. 01, avec un buste de 57 cm. (Rapport de Manouvrier 0,77). Il a un périmètre thoracique xiphoidien de 55 cm. (coefficient de Pignet 31).

La radiographie de la main et du poignet montre un état d'ossification normal.

Le métabolisme basal (une seule épreuve) est de 85 (normale à cet âge 60), donc écart de 44 %.

Les organes génitaux présentent le développement habituel à cet âge, les deux testicules sont perçus dans les bourses.

La peau, de coloration normale, non infiltrée ou épaissie, est sèche; l'enfant n'a pas de forte transpiration, même dans les jours de grande chaleur. Les cheveux, les sourcils sont bien fournis.

Les fonctions digestives s'effectuent régulièrement, l'enfant a bon appétit, mais sans polyphagie, et, fait à noter, aucune constipation.

L'examen des poumons ne dénote aucune modification pathologique, ce qui est confirmé par l'examen radioscopique. L'enfant, qui a toujours vécu à la campagne, a d'ailleurs une cuti-réaction négative.

Les bruits du cœur sont normaux, le pouls a 64, la tension au Vaquez de 10-5.

Nous n'avons retrouvé aucun signe d'hérédosyphilis, aucune lésion cutanée ou muqueuse, le foie, la rate sont normaux, pas de stigmates osseux, ni dentaires. La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

En somme, il s'agit d'un enfant présentant une polyurie marquée avec élimination rénale normale, enfant bien constitué, non obèse, avec des organes génitaux bien développés.

Aucun symptôme ne permet de rapporter cette polyurie essentielle à une lésion hypophysaire : il n'y a ni hémianopsie, ni modification de la selle turcique, ni obésité, ni troubles génitaux; l'injection de lobe antérieur d'hypophyse est sans effet et l'élévation du seuil de tolérance des hydrates de carbone ne nous paraît pas à elle seule suffisante pour affirmer l'existence d'une lésion hypophysaire.

L'examen du système nerveux ne révèle également aucun

élément pathologique : pas de signes d'hypertension intra-crânienne, le liquide céphalo-rachidien est normal, pas de signe clinique ou sérologique d'hérédo-syphilis pouvant faire penser à une lésion spécifique de la base.

A cet égard notre observation demeure jusqu'à présent négative et l'étiologie en est tout à fait obscure.

Toutefois ici, comme dans tant d'autres cas, l'action de l'opothérapie hypophysaire est remarquable. Après avoir recueilli les urines en dehors de tout traitement, avoir constaté que la miction nocturne est plus abondante que celle du jour, qu'à certains jours la miction est supérieure à la quantité des boissons, nous avons vérifié chez notre malade le mode d'action de l'injection d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse.

Le 21 juin, à titre d'essai, nous pratiquons une injection sous-cutanée de 1/2 cmc. d'extrait hypophysaire de lobe postérieur (soit 0 gr. 025) : en 24 heures le volume des urines tombe de 3.600 à 1.350 cmc.

L'action de l'hypophyse est donc nette, immédiate, mais elle est peu durable comme le montre l'examen des urines recueillies de 4 en 4 heures.

A la 4^e heure après l'injection le volume des urines est de 385 gr.

8°.....	105 gr.
12°.....	110 gr.
16°.....	75 gr.
20°.....	150 gr.
24°.....	500 gr.
28°.....	1100 gr.
32°.....	1200 gr.

En somme, après la 20^e heure, l'action de l'injection commence à ne plus se faire sentir.

Pendant trois jours nous nous abstenons d'injections, immédiatement le taux des urines remonte à 4.500 gr. et 5.200 gr.

Nous commençons alors une nouvelle série d'injections (chaque jour de 1/2 cmc. d'extrait matin et soir). La quantité des urines diminue aussitôt oscillant autour d'un taux moyen de 1.800 gr. Un nouvel examen d'urines pratiqué à ce moment donne les chiffres suivants :

Volume	2.000 cmc.		
Acidité	0,65 pour 1.000.		0,150 par 24 h
Chlorures	1,75	—	3,50 —
Urée	6,19	—	12,38 —
Acide urique	0,15	—	0,30 —
Phosphates	2,86	—	5,72 —
Azote total	6,50	—	13,00 —
Chaux	0,20	—	0,40 —

Donc concentration encore faible avec légère phosphaturie et décalcification.

Cependant cette dose de 1 cmc. paraît insuffisante, les urines augmentent de nouveau atteignant 2.700 grammes. Nous pratiquons alors deux injections par jour de : une de 1/2 cmc., l'autre de 1 cmc.; elles produisent le résultat cherché, baisse des urines à 1.200 grammes.

A titre de contre-épreuve nous laissons le malade 48 heures sans traitement; la polyurie réapparaît immédiatement (5.500 à 4.000 gr.); on constate en même temps par l'étude des urines recueillies de 4 en 4 heures que l'augmentation des urines précède celle des liquides ingérés. Ce traitement discontinu a donc montré dans notre cas, en dehors de toute influence psychique, l'action évidente de l'injection d'extraits hypophysaires, pourvu qu'on emploie des doses suffisantes.

Cette notion est absolument superposable à celle notée dans les observations antérieures et notamment dans celle publiée par M. Lereboullet et Faure Baulieu, qui, après celle de Farini, Van del Velden, Romer, établissait indiscutablement l'influence de l'opothérapie hypophysaire. Depuis, bien d'autres cas ont confirmé cette remarquable action; ceux que nous présentons sont remarquablement nets, mais montrent combien est passagère cette action.

×

On a donc ces derniers temps, à la suite des observations de Blungart, essayé d'administrer l'hypophyse par voie nasale; nous avons essayé de faire priser dans la journée au petit malade une poudre de post-hypophyse, ou mieux de lui insuffler; nous avons pu constater qu'elle faisait baisser le volume des urines mais que cette action était irrégulière et inconstante et que pour arriver à des résultats s'approchant de ceux des injections, il fallait employer des doses doubles ou triples, l'action demeurant même encore extrêmement variable.



En présence d'une action si remarquable de la médication hypophysaire on est tenté d'attribuer le diabète insipide à une perturbation fonctionnelle de l'hypophyse et aux extraits une action opothérapeutique de suppléance.

Cependant, bien que cette action semble élective sur la polyurie insipide, on ne peut rejeter les expériences de Garnier et Schulmann et les observations cliniques comme celles de MM. Foix, Thévenard et de M. Lhermitte, comme celle que nous avons enfin présentée et qui montre que cette action se manifeste aussi sur les polyuries les plus diverses, expérimentales ou cliniques, et même sur la diurèse normale. Aussi est-on en droit de se demander s'il n'y a pas là une action d'un ordre plus général et non spécifique à la polyurie insipide. Toutes les observations que nous avons rapportées semblent permettre de conclure dans ce sens, et nous ne pensons pas qu'on soit en droit de dire qu'un diabète est hypophysaire parce que les extraits de lobe postérieur ont agi sur sa polyurie. Pour conclure cela, il faudrait, à notre avis, que cette thérapeutique ne se montre pas seulement active sur un seul symptôme de cette maladie (et cela d'une façon plus durable que celle constatée jusqu'ici), mais améliore les manifestations connexes. Dans ce cas seulement on serait autorisé à penser à une action opothérapique, comme cela s'est produit chez les malades de MM. Lereboullet et Faure Baulieu où l'on obtint par la médication hypophysaire une amélioration de la taille et la disparition des troubles génitaux, et chez le malade de MM. Villaret et Gilbert, où l'obésité s'améliora en même temps que la diurèse.

D'autre part, on ne peut affirmer que les extraits soient les équivalents des produits sécrétés et mis en liberté par les glandes, car si on songe au mode compliqué de préparation de ces extraits on doit convenir qu'ils ne rappellent que de loin la constitution chimique de l'organe.

Les extraits agissent-ils alors en vertu d'un pouvoir pharmacodynamique banal? Cela nous ne pouvons l'affirmer. On ne sera pleinement fixé là-dessus que le jour où la substance excrétée par le lobe postérieur pourra être isolée dans sa pureté.

Quant au mode d'action des extraits hypophysaires, il demeure obscur lui aussi, et cela se conçoit aisément du fait que la pathogénie du diabète insipide n'est pas encore complètement établie.

Ce qui semble le mieux établi c'est que ces produits agiraient sur la cellule rénale indépendamment des terminaisons nerveuses. Les recherches biologiques ont en effet démontré que l'action de la rétropituitrine n'est pas supprimée par l'atropine; enfin on a vu les extraits manifester leur action après énérvation des reins.

Mais il n'est pas cependant prouvé qu'ils agissent sur la cellule rénale.

Tout ce qu'il est permis d'affirmer c'est que leur action semble s'exercer uniquement sur le seuil d'élimination de l'eau pour l'élever. Pour Marañon c'est par une action neuro-humorale, pour Bremer par action purement humorale, pour Beco par une action médicamenteuse s'exerçant sur la vasoconstriction des vaisseaux du rein, pour Camus et Roussy aussi par action médicamenteuse mais s'exerçant sur la cellule rénale et comparable en cela à l'action inverse de la théobromine.

On est donc loin d'être fixé et sur la constitution et sur le mode d'action de ce médicament. Ce qui demeure acquis c'est qu'il possède une action antidiurétique qui apparaît d'un ordre très général, active sur diverses polyuries et d'une façon toute particulière sur celle du diabète insipide, sans qu'il soit permis de le considérer comme le médicament spécifique de ce trouble.

Si le traitement antisyphilitique et la radiothérapie ont parfois apparu comme la médication curative du diabète insipide parce qu'ils s'attaquaient à la cause même de ce trouble, il n'en demeure pas moins acquis que l'on possède dans les extraits hypophysaires une médication symptomatique qui, quoique éphémère, constitue parfois un moyen précieux de secours contre ces fortes diurèses qui épuisent le malade et qui a paru parfois agir sur les troubles hypophysaires associés et sur l'état général.

On peut même se demander si un jour ce médicament, qui pour l'instant n'est pas spécifique pour le diabète insipide, mais a cependant sur un de ses symptômes une action si nette,

lorsqu'il sera mieux connu, mieux préparé, ne se révélera pas d'une activité plus étendue et ne deviendra pas l'antidote réel du diabète insipide.

N'a-t-on pas en effet pendant de longues années utilisé des extraits pancréatiques qui ne renfermaient pas du tout d'insuline?

Il faut croire qu'un jour nos connaissances plus avancées en endocrinologie permettront de mieux pénétrer le mystère du fonctionnement de l'hypophyse.



CONCLUSIONS

1° Nous avons apporté une fois de plus une démonstration de l'action remarquable des extraits du lobe postérieur de l'hypophyse.

a) Cette action s'exerce sur la soif très rapidement, généralement au bout de 20 minutes elle est manifeste.

b) Elle s'exerce avec la même intensité sur la polyurie, revêtant ici un rythme toujours à peu près identique à lui-même : elle commence à se manifester nettement vers la 3^e heure, atteint son maximum vers la 16^e heure et alors décroît d'une façon rapide pour au bout de 24 heures être nulle.

c) Cette action oligurique est aussi purement temporaire. Le jour suivant les troubles reprennent avec la même intensité. Il nous a paru même que la diurèse semblait avoir reçu un coup de fouet de cette action restrictive d'un jour.

d) Nous avons constaté en outre que l'élimination rénale était peu modifiée dans le diabète insipide et que l'action des extraits agissait seulement sur le trouble unique de l'élimination de l'eau, caractéristique de cette maladie. Cependant dans l'observation de M. le docteur Lereboullet nous constatons que les extraits hypophysaires semblent accroître la désassimilation des phosphates.

2° Nous avons constaté en outre que l'action oligurique des extraits de lobe postérieur n'est nullement spécifique au diabète insipide, mais s'exerce aussi sur la polyurie du mal de Bright, comme M. Lhermitte l'a démontré, sur la diurèse normale,

comme MM. Foix et Thévenard l'ont démontré et comme en témoigne notre propre observation.

3° Cette action oligurique cependant est apparue inefficace contre la polyurie du diabète sucré et contre les polyuries critiques, ces troubles n'étant plus conditionnés par une modification du seuil de l'élimination de l'eau, mais par la glycémie dans le premier cas, par les échanges accrus de l'organisme dans le second. Sur ces troubles, la médication hypophysaire ne saurait agir.

4° La médication hypophysaire reste donc une arme précieuse de secours contre la polyurie insipide, mais ne semble pas une médication spécifique.

Cependant son action demeure troublante lorsqu'elle se manifeste en même temps que sur la polyurie sur les troubles connexes à celle-ci; peut-être parviendra-t-on un jour à saisir le mécanisme de la médication hypophysaire et avec des produits purs, identiques à la sécrétion de la glande, à posséder la véritable médication du diabète insipide.

Vu : *Le Président de la thèse,*
CARNOT.

Vu : *le Doyen,*
ROGER.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.



BIBLIOGRAPHIE

L. AMBARD et AUBERTIN. — *Note sur le fonctionnement rénal dans le diabète insipide.* (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 nov. 1914.)

AMBARD et LUX. — *Le diabète insipide.* (*Archives des maladies des reins*, avril 1922, p. 78.)

ACHARD. — (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 10 nov. 1924; *Le Monde médical*, 15 avril 1925.)

ACHARD et L. RAMOND. — *Potomanie chez un enfant.* (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 mai 1905.)

ANTOINE (d'Angers). — *Diabète insipide et Syphilis.* (*Gazette Méd.*, 2 juillet 1913.)

ASCOLI et LEMAGNI. — (*Bollett. della Societa Med. Chir. de Paria*, 1912.)

BAILEY et BREMER. — *Experimental Diabete Insipidus.* (*Arch. of intum. Med.*, déc. 1921, vol. 28.)

BARKER et ROSENTHAL. — *Translation Associat. Americ. Physicians*, Philadelphie, 1917, p. 283.

BENITE et HOUSSAY. — *Sur l'emploi de la médication hypophysaire.* (*Presse médicale*, 26 juillet 1913, n° 61.)

BERGÉ et PAGNIEZ. — *A propos des injections d'extraits hypophysaires dans le Diabète insipide.* (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 avril 1914.)

BERGMANN. — *Un cas de Diabète insipide sur base syphilitique.* (*Dermatologische Woschenchrift*, 27 août 1921.)

BOUTTIER et CROUZON. — (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 31 juillet 1910.) *Syndrome poly glandulaire avec diabète insipide; Efficacité de la médication hypophysaire sur la polyurie.*

BURNIER. — *Tumeur de l'hypophyse avec arrêt de développement du squelette.* (*Presse Médicale*, 26 nov. 1911, p. 673.)

CAMUS et ROUSSY. — *Hypophysectomie et polyurie expérimentale* (*Compte-Rendu Société Biologie*, 29 nov. 1913); *Polyurie expérimentale par lésion de la base du cerveau; La polyurie dite hypophysaire* (*Ibid.*, 20 déc.); *Polyurie et polydipsie par lésions nerveuses, régulation de la teneur en eau de l'organisme* (*Ibid.*, 24 janvier 1914); *Diabète insipide expérimental et atrophie génitale* (*Ibid.*, 12 juin 1914); *Compte-Rendu Société Neurologie*, 2 juin 1922.

CARNOT et DUMONT. — (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 nov. 1912.)

CARRION et HALLION. — *Sur l'effet expérimental de l'extrait hypophysaire.* (*Soc. de Thérapeutique*, 13 mars 1907.)

CHRISTIE et STEWART. — *Étude d'un cas de Diabète insipide portant sur le mécanisme de la diurèse et action des extraits.* (*Arch. of internat. Med. Chicago*, 1917, p. 20.)

CLAUDE et BAUDOUIN. — *Sur les effets de certains extraits hypophysaires.* (*Congrès Lyon*, oct. 1911.)

DEBOVE. — *Du diabète hypophysaire.* (*Journal des praticiens*, déc. 1908.)

DEMÊTRE. — *Sur l'action thérapeutique de la pituitrine dans le Diabète insipide.* (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 févr. 1922.)

FARINI. — *Diabète insipide et opothérapie hypophysaire.* (*Gazetta degli ospedal*, 11 sep. 1913.)

FLANDIN-DEBRAY. — *Action favorable de l'opothérapie hypophysaire dans un cas d'obésité et de diabète insipide.* (*Bull. Mémoire Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 avril 1920.)

GARNIER et SCHULMANN. — *Action de l'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse sur la sécrétion urinaire* (*C. R. Société Biologie*, 11 juillet 1914, p. 335.)

HERCOCQ. — *De la médication hypophysaire.* (*Presse Médicale*, 1911-23, septembre.)

HARVEY CUSHING. — *The pituitary body and its disorders.* (*Philadelphie and London*, 1912.)

HOUGHTON MERRIL. — *Action diurétique de l'adrénaline et du principe actif de l'hypophyse.*

HOUSSAY. — *Hypophyse et polyurie* *Endocrinology*, t. II, avril-juin, 1918.

HOUSSAY CARULLA ROMANA. — (*Soc. Biol.*, 31 juillet 1920, n° 27.)

LABBÉ (M.). — *Diabète insipide guéri par le novarsénobenzol.* (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, t. XXXVIII, 28 juillet 1922.)

LAIGNEL LAVASTINE. — *Diabète insipide chez un syphilitique amélioré par un traitement spécifique.* (*Soc. Neurologie*, 5 mars 1914.)

LEWIS MATTHEWS. — *Lapartie intermédiaire de l'hypophyse, ses relations avec le Diabète insipide;* (*Transaction of the Chicago patholog. Society*, 1^{er} fév. 1913.)

LEREBOULET-CATHALA-MOUZON. — *Infantilisme dit hypophysaire par tumeur du III^e ventricule* (*Soc. Neurologie*, 2 décembre 1920); *Effet des infections sous-cutanées d'hypophyse dans le diabète insipide* (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 mars 1914); *Annales Faculté de Montevideo 1917 : Diabète insipide et hypophyse; Monde médical 1^{er} février 1924 : Opothérapie hypophysaire.*

LHERMITTE. — (*Polyurie infundibulaire d'origine syphilitique* (C. R. Soc. neurologie, juin 1922); *De l'influence dissociée de la fonction lombaire et de l'infection de retropituirine sur la polyurie brightique*. (Réunion neurologie, juin 1922.)

MARANON. — *Nouvelle orientation sur le diabète insipide*, 1 vol., Madrid, 1920; *Bull. della Soc. española de Biologica*, 30 mars 1917 : *Contribution clinique et expérimentale de l'étude de l'action de l'hypophyse sur la diurèse*.

MARANON et PINTOS. — *Lesion traumatique de l'hypophyse syndrome adiposo-génital et diabète insipide*. (Nouvelle iconographie de la Salpêtrière, 1917.)

REESS-MAURICE et OLMSTEED. — *Emploi des extraits hypophysaires par la bouche dans le traitement du Diabète insipide*. (*Endocrinology*, t. VI, mars 1922.)

RENON DELILLE. — *Sur les effets des extraits hypophysaires sur le lapin*. (*Compte-rendu, Soc. Biol.*, 1908, p. 1037.)

ROWNTREE. — *Étude sur le diabète insipide*. (*Journal of Armencan Médecine Science*, 9 août 1924)

SCHULANN et DESSOUTERS. — *La polyurie hypophysaire*. (*Revue de Méd.*, oct. et déc. 1920.)

SCHAFER et HERRING. — *The action of the pituitary extracts* *Proceed of the Royal Society, Londres*, 1906.

SOUQUES ALAJOUANINE. — *Société Neurologie*, juin 1922.)

URECHIA-ALEXANDRESCU-DERSCA. — *Diabète insipide traité par la pétruitrine et le pituglandol*. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2 fév. 1922.)

